



Aus der I. Medizinischen Klinik des Zentralklinikums Augsburg
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Chefarzt: Prof. Dr.med. Wolfgang von Scheidt

Der Manifestationszeitpunkt einer akuten Lungenembolie bei Patienten mit und ohne obstruktive Schlafapnoe.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Witkowska, geb. Sokalska
aus Piotrków Trybunalski (Polen)
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Berghaus

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph J. Lauer
Prof. Dr. Soheyl Noachter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Schlafarchitektur	1
1.2 Die Rolle des Schlafes	2
1.3 Klassifikation der Schlafstörungen	3
1.4 Obstruktive Schlafapnoe	3
1.4.1 Epidemiologie	3
1.4.2 Ätiologie	4
1.4.3 Diagnosekriterien der OSA	4
1.5 Klinische Komplikationen der OSA und Zusammenhang mit anderen Krankheiten	7
1.5.1 OSA und Hypertonie	7
1.5.2 OSA und Herzkrankheiten	8
1.5.3 OSA und Arrhythmien	8
1.5.4 OSA und venöse Thromboembolie (VTE)	9
1.6 OSA und LAE	9
1.7 OSA Behandlung	10
1.8 Zielsetzung der Arbeit	11
2. Methoden.....	12
2.1 Studienpopulation	13
2.2 Polygraphie (PG)	13
2.3 Polysomnographie (PSG)	14
2.4 Diagnose der Lungenarterienembolie (LAE).....	16
2.5 Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Fragebogen.....	16
2.6 Die Risikostratifizierung bei LAE-Patienten	18
2.6.1 Die Risikostratifizierung mit dem sPESI-Score.....	19
2.6.2 Risikostratifizierung mit dem brain natriuretic peptide (BNP) und Myokardmarkern	19
2.7 Die wichtige Auslöser der LAE	19
2.7.1 Beurteilung des Lungen- und Herz-Kreislaufstatus	20
2.8 Zustimmung der Ethikkommission	21
2.9 Die statistische Analyse	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1 Klinische Charakteristika und Schlafparameter	22

3.2 Symptombeginn der LAE und die Beziehung zum Schlaf	24
4. Diskussion	26
4.1 Sauerstoffentsättigung durch die akute LAE	26
4.2 Schlafbezogene Atemstörung als möglicher thrombogener Faktor	26
4.3 Mögliche, durch die OSA begründeten Mechanismen der Thrombosebildung.....	27
4.3.1 Nächtliche Sympathikus-Aktivierung und hypoxiebedingte arterielle Hypertonie.....	27
4.3.2 Oxidativer Stress und systemische Entzündung.....	28
4.3.3 Hyperkoagulabilität	28
4.3.3.1 Hämatokrit.....	28
4.3.3.2 Fibrinogenspiegel und beeinträchtigte Fibrinolyse	28
4.3.3.3 Blutviskosität	29
4.3.3.4 Gerinnungsfaktoren	29
4.3.3.5 CPAP-Therapie reduziert das Risiko der schlafbezogenen Thromboembolien.....	29
5. Zusammenfassung.....	32
6. Literaturverzeichnis	33
7. Danksagung	41

1. Einleitung

Schlaf ist der Funktionszustand des Nervensystems, der durch eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Stimuli und einer überwiegenden Verringerung von körperlicher Aktivität (z. B. verlangsamter Herzschlag, Atmung und anderer physiologischen Funktionen) sowie vorübergehenden Verlust des Bewusstseins aufgrund physiologischer Ausbreitung eines Bremsvorgangs im zentralen Nervensystem charakterisiert ist [1-2]. Der physiologische Schlaf ist wichtig für das Leben und den ordnungsgemäßen Ablauf der psychologischen Prozesse. Es tritt bei Menschen und Tieren im zirkadianen Rhythmus auf, mit Wachheit abwechselnd.

1.1 Schlafarchitektur

Es gibt zwei Arten des Schlafes: Schlaf ohne schnelle Augenbewegungen (**non-rapid eye movement-Schlaf - NREM-Schlaf**) und mit schnellen Augenbewegungen (**rapid eye movement-Schlaf - REM-Schlaf**). NREM-Schlaf besteht aus drei Stadien: NREM1, NREM2 und NREM3 (oder N1, N2 und N3). N1 bedeutet einen seichten Schlaf, der zwischen Wachzustand und richtigem Schlaf auftritt. N3 bedeutet tiefen Schlaf; N2 ist ein Übergangsstadium. Jede Phase des Schlafes charakterisiert die Veränderungen in der Gehirnwellenaktivität, die, registriert von der elektroencefalografischen Elektrode, in der Polysomnographie observiert wird. Während des seichten Schlafes der N1 Phase herrscht die Theta-Aktivität. Zusätzliche K-Komplexe und Schlafspindeln sind für die N2 Phase charakteristisch. Die hochamplitudigen, langsamen Delta-Wellen treten in der N3 Phase auf [3]. NREM- und REM-Schlaf folgen einander zyklisch und nach jedem Zyklus kommt es zu einem unbewussten Aufwachen (Arousal). Während einer Nacht gibt es ca. 4 bis 6 Schlafzyklen, abhängig von der Schlafdauer. Mit der Dauer des Schlafes kommt es zu einer Verringerung der NREM-Phasen. Die Reihenfolge der Schlafstadien ist in der Regel wie folgt:

N1-> N2 -> N3 -> N2 -> REM -> Arousal -> N1 -> N2 -> N3 -> N2 -> REM -> Arousal ... u.s.w

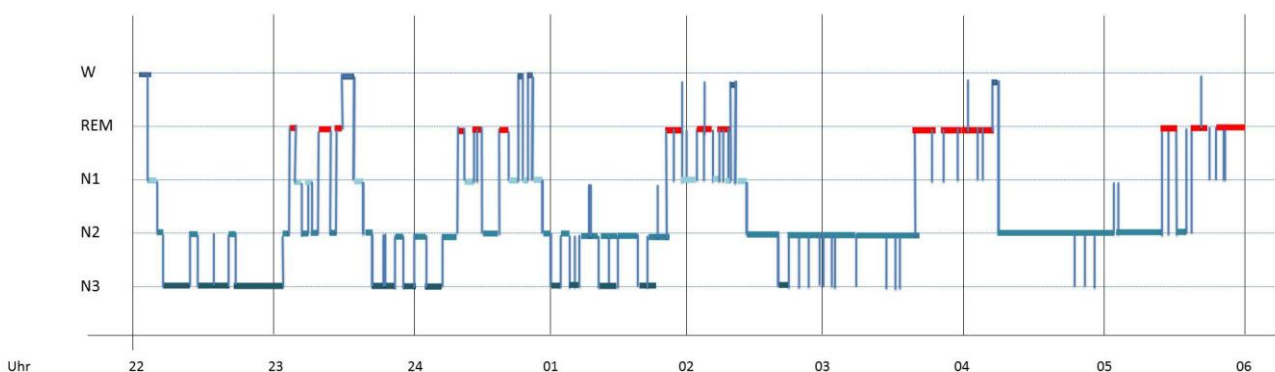


Abbildung 1. Schematisches Hypnogram (nach A. Wichniak, MD, Schlafstörungen Klinik, Zentrum für Schlafmedizin, Institut für Psychiatrie und Neurologie, Warschau (<http://psychiatria.mp.pl/bezsennosc/70378,fizjologia-snu>)). Die Kurve stellt ein schematisches Schlaf-Profil dar. In der ersten Hälfte der Nacht herrscht Tiefschlaf vor– das Stadium N3. In der zweiten Hälfte der Nacht wird die Menge des Tiefschlafes reduziert. Dagegen nimmt die Menge des Stadiums N2 und des REM-Schlafes zu.

Jede Phase des Schlafes hat typische Merkmale. Die Schlafarchitektur kann man auf der Grundlage einer Schlafuntersuchung, der sogenannten Polysomnographie, bestimmen. Im NREM-Schlaf herrschen Elektroenzephalogramm (EEG)-Wellen mit hoher Amplitude und niedriger Frequenz vor. Dies manifestiert sich in einer Reduktion der motorischen Aktivität und in anderen physiologischen Funktionen. Im REM-Schlaf treten die EEG-Wellen mit niedriger Amplitude wie im Wachzustand auf. In dieser Phase gibt es eine Abnahme des Muskeltonus und schnelle Augenbewegungen, und Träume treten auf.

1.2 Die Rolle des Schlafes

Erwachsene brauchen in der Regel 7-9 Stunden Schlaf [4]. Die Aufgaben des Schlafes umfassen z. B.:

- Gewebereparatur
- Thermoregulation
- Regulation des Immunsystems
- Konsolidierung des Gedächtnis
- Einstellen der Empfindlichkeit von Rezeptoren des Nervensystems
- Regulierung des endokrinen Systems

Und als Folge eines Schlafmangels ist zu nennen:

- Gedächtnisstörungen
- Aufmerksamkeitsstörungen, verlangsamtes Denken, langsame Reaktionen, Schwierigkeiten mit Entscheidungen, chronische Müdigkeit
- Depression
- erhöhte Risiko von Stoffwechselerkrankungen, Diabetes mellitus, Störungen des endokrinen Systems und Erkrankungen des Herz-Kreislauf Systems [5-6].

1.3 Klassifikation der Schlafstörungen

Nach der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) unterscheidet man folgende Gruppe von Schlafstörungen:

I Insomnien

II Schlafbezogene Atmungsstörungen

III Die Hypersomnien zentralen Ursprungs

IV Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen

V Parasomnien

VI Die schlafbezogene Bewegungsstörungen

VII Isolierte Symptome, anscheinend normale Varianten und ungelöste Probleme

VIII Andere Schlafstörungen [7].

Das Thema dieser Arbeit ist die obstruktive Schlafapnoe, die zu der Gruppe II gehört, und die Beziehung zum Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Deshalb wird dieser Art der schlafbezogenen Atmungsstörungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

1.4 Obstruktive Schlafapnoe

1.4.1 Epidemiologie

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine Erkrankung, die einen hohen Prozentsatz der Menschen in der Welt betrifft. Große Populationsstudien in den U.S.A. zeigen, dass die OSA 3-7 % der Männer und 2-5 % der Frauen im Erwachsenenalter betreffen kann [8-9]. Die Prävalenz in Deutschland scheint 2-4 % zu sein [10]. Die Krankheit betrifft vor allem adipöse Erwachsene, bei Kindern ist die Erkrankung meist Folge von anatomischen Veränderungen, wie Tonsillenhypertrophie, insbesondere die Tonsilla pharyngealis. Die Inzidenz hat engen Zusammenhang mit dem Lebensstil wie Rauchen und Alkoholkonsum sowie Zivilisationskrankheiten, wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

1.4.2 Ätiologie

Die OSA tritt auf, wenn eine Verengung oder ein Verlegen der Atemwege auf der Höhe des Halses vorliegt. An dieser Stelle werden die Atemwege nur von Weichteil- und Muskelgewebe geformt, es gibt kein Knorpelgerüst, wie im unteren Teil des Atemsystems, und unter ungünstigen Bedingungen (z. B. Obesitas, großer Halsumfang, anatomische Anomalien und zusätzlich die schlafbegleitende Muskelentspannung) kollabieren die Atemwege. Dies führt zu einer Sauerstoffentsättigung und einem Anstieg des Kohlendioxidgehalts im Blut (Hyperkapnie). Die Hyperkapnie aktiviert das Atemzentrum im Gehirn, was zu einer Intensivierung des Atemantriebes, vermehrter Kreislaufbelastung und zu einem Arousal führt. Apnoen und Arousals können wiederholt auftreten. Sie führen zu fragmentiertem Schlaf und einer Zerstörung der Schlafarchitektur. Es kommt zu chronischer Müdigkeit und zu somatischen Erkrankungen.

1.4.3 Diagnosekriterien der OSA

1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese und körperliche Untersuchung hilft, eine Hochrisiko-Gruppe auszuwählen. Die OSA wird häufig bei Patienten mit folgenden Begleiterkrankungen diagnostiziert (Tab.1).

Kongestive Herzinsuffizienz
Vorhofflimmern
Arterielle Hypertonie
Typ-2-Diabetes
Schlaganfall
Pulmonale Hypertonie
Nächtliche Herzarhythmien

Tabelle 1. Hochrisiko-Patienten für eine OSA haben häufig folgende Begleiterkrankungen (nach AASM [11]).

Bei den Patienten aus der Hochrisiko-Gruppe sollen die OSA-Symptome mit Fragebögen, wie der Epworth Schläfrigkeitsskala, bewertet werden. Eine Bestätigung der Symptome verpflichtet zur weiteren Diagnostik mit einer tragbaren Überwachung oder mit einer Polysomnographie, um den Verdacht zu bestätigen oder auszuräumen.

Es gibt auch andere Bedingungen, die zur OSA prädisponieren. Besonders unterstreichen muss man die Rolle der Fettleibigkeit ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), sowie anatomische Anomalien der oberen Atemwege (Tab.2), die eine ausreichende Luftzufuhr während des Schlafes verhindern, wenn es zusätzlich zur Entspannung der Muskeln kommt.

Ein vergrößerter Halsumfang (Männer: $> 43 \text{ cm}$, Frauen: $> 37 \text{ cm}$)
Hohe Punktzahl in der Mallampati-Klassifikation ¹
Mikrognathie
Tonsillenhypertrophie
Schmaler, harter Gaumen
Nasenanomalien (Polypen, Krümmung der Nasenscheidewand)

Tabelle 2. Anatomische Anomalien, die zur OSA prädisponieren können.

¹ Die Mallampati-Klassifikation wird hauptsächlich in Anästhesiologie verwendet, um die Schwierigkeit der Intubation abzuschätzen [12]. Vier Grade der Skala repräsentieren den verschiedenen Einblick auf die Strukturen des Mundes (wie z. B. den weichen Gaumen, die Uvula und die seitlichen Gaumenbögen). Grad 3 und 4 kennzeichnen eine schwierige Intubation.



Abbildung 2. Die korrekte Luftströmung durch die obere Atemwege (Autorenbild).

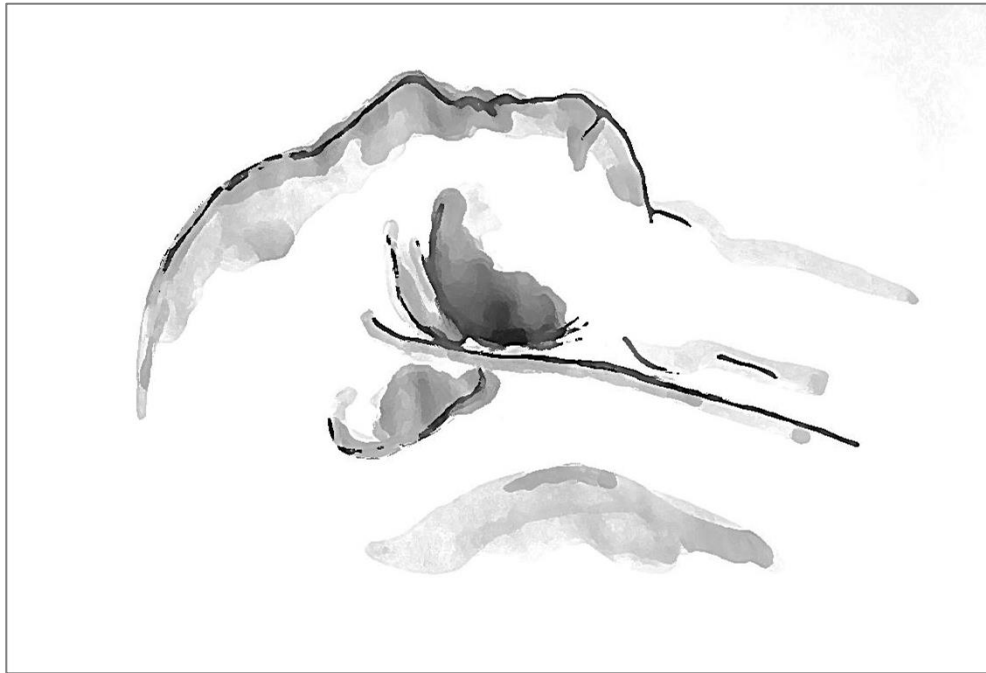


Abbildung 3. Die Luftströmung durch die oberen Atemwege beim Patient mit OSA (Autorenbild).

2. Polysomnographie (PSG)

In der PSG ist es möglich, die Episoden der Apnoe- und Hypopnoe-Phasen festzulegen. Apnoe ist definiert als das Anhalten des Atemstroms für mindestens 10 Sekunden mit begleitender Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 4% des Ausgangswertes. Die Hypopnoe kommt vor, wenn die Amplitude des Luftstroms durch die Atemwege zwar nicht abbricht, aber um mindestens 50 % des Ausgangswertes und länger als 10 Sekunden reduziert wird [13]. Die Schwere der oben genannten Atemepisoden bestimmt ein Index, der die Menge der Apnoen und Hypopnoen innerhalb einer Stunde des Schlafes zählt (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI). Sehr kurzzeitige Apnoe- oder Hypopnoe-Episoden treten physiologisch bei Gesunden auf, zum Beispiel während des Einschlafens.

Um eine OSA zu erkennen, muss eine der folgenden Kriterien erfüllt sein [14]:

- die Anzahl der Episoden von Atemwegsobstruktion ist größer als 15 pro Stunde

oder

- größer als 5 pro Stunde, begleitet von mindestens einem von folgenden Kriterien:

- erhöhte Tagesmüdigkeit
- Schnarchen oder Pausen in Atmung während Schlaf

- häufig Erwachen aus dem Schlaf
- Gefühl des Gefühl des Erstickens oder Würgen während der Nacht

Nach der AASM [11] ist der Schweregrad des OSA wie folgt kategorisiert: leicht: AHI = 5 bis 15/h; mittel: AHI = 16 bis 30/h; und schwer: AHI > 30/h.

1.5 Klinische Komplikationen der OSA und Zusammenhang mit anderen Krankheiten

In der Literatur kann man eine Reihe von Krankheitszuständen finden, welche mit der OSA in Zusammenhang stehen. Die meisten Erkrankungen betreffen das Herz-Kreislauf-System.

1.5.1 OSA und Hypertonie

Gut bekannt und beschrieben ist der Zusammenhang zwischen der OSA und der arteriellen Hypertonie, der durch viele pathophysiologische Verzahnungen erklärt ist. Bereits vor 30 Jahren ist die erste Studie erschienen [15], die auf den Zusammenhang zwischen OSA und Hypertonie hindeutet. In dieser Studie, die mit 12 Teilnehmern durchgeführt wurde, wurden die möglichen, unmittelbaren Auslöser eines Bluthochdrucks wie Hyperkapnie, Azidose und Hypoxämie während wiederholter Apnoen beschrieben. Bis heute sind viele neue Studien entstanden. Als möglicher provokativer Mechanismus für die Hypertonie bei Patienten mit rezidivierenden Atemwegsobstruktionen und intermittierender Hypoxämie werden die übermäßige Aktivierung des noradrenergen Systems, die Freisetzung von Vasopressoren (wie Angiotensin II, Endothelin, Reduktion der NO-Produktion [16]) und der Anstieg inflammatorischer Moleküle wie VEGF [17] betont. Wenn eine Apnoe auftritt, aktiviert die Hypoxie den peripheren Chemoreflex, der die Vasokonstriktion der Blutgefäße verursacht und zu der sympathischen Aktivierung führt. Die Hypoxie aktiviert die peripheren Chemoreflexe und den Sympathikotonus. Bei OSA-Patienten wird die Aktivierung des sympathischen Nervensystems nicht physiologisch gehemmt. Die peripheren Chemoreflexe erhöhen gleichzeitig die vagale Aktivität des Herzens, wodurch Apnoe und Hypoxie zu peripherer Vasokonstriktion und Bradykardie führen [18]. Diese Reaktionen können die Mechanismen des erhöhten Risikos für Bluthochdruck und anderen unerwünschten kardiovaskulären Folgen erklären.

1.5.2 OSA und Herzkrankheiten

OSA und Herzinsuffizienz scheinen wechselseitig voneinander abhängig sein [19]. Schlafbezogene Atmungsstörungen treten mit einer hohen Prävalenz auf und sind eine wichtige Ursache der Morbidität dieser Patienten. Folgende Mechanismen wurden für die Pathophysiologie der kardiovaskulären Folgen von OSA verantwortlich gemacht: intermittierende Hypoxie, Hyperkapnie, Schlaffragmentierung und intrathorakale Druckschwankungen [20]. Unwirksame respiratorische Anstrengungen gegen den verengten Rachen erzeugen einen erhöhten intrathorakalen Druck und damit eine linksventrikuläre Nachlasterhöhung durch eine erhöhte Differenz zwischen intrakardialen und extrakardialen Druck [21]. Der negative intrathorakale Druck verursacht auch ein "Ansaugen" von Blut in den rechten Ventrikel und erhöht damit die rechtsventrikuläre Vorlast [22]. Auf der anderen Seite führt die repetitive Hypoxie zur pulmonalen Vasokonstriktion [23], wodurch sich die Belastung in rechten Ventrikel erhöht. Interessante Phänomene wurden durch Nakashima und Co-Autoren gezeigt [24]. Sie untersuchten, ob die OSA die Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen auch beeinflusst. Die Forscher verglichen die Zahl der Herzinfarkte bei Patienten mit OSA und ohne OSA. Das wichtigste Ergebnis der Studie war, dass die OSA signifikant die Inzidenz eines akuten Myokardinfarkt am Morgen erhöht (von 6.00 bis 11.59 Uhr). Im Besonderen konnte dies bei moderatem bis schwerem OSA gezeigt werden.

1.5.3 OSA und Arrhythmien

Im Verlauf der OSA kann es nicht nur zu der linksventrikulären Hypertrophie, aber auch zur Erweiterung des linken Atriums [25] kommen. Es gibt eine Reihe von Verbindungen zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und Vorhofflimmern. Mögliche Mechanismen, die zur Entwicklung von Vorhofflimmern führen könnten, sind: intermittierende Hypoxie, rezidivierende Arousals, Entzündung und erhöhter intrathorakaler Druck, die zu einer erhöhten sympathischen Nervenaktivität und oxidativem Stress beitragen und mögliche elektrische und mechanische Umbau der Vorhöfe und der linken Ventrikel verursachen [26]. Die Autoren einer Schlaf Heart Health-Studie [27] verglichen die Prävalenz von Herzarrhythmien bei Patienten mit und ohne OSA und konnte nachweisen, dass ein Arrhythmie-Ereignis fast 18-mal häufiger nach einer Hypopnoe oder nach einer Apnoe aufgetreten ist, als dies bei normaler Atmung der Fall ist. OSA und abnehmende nächtliche Sauerstoff-Sättigung scheinen Prädiktoren für Arrhythmien zu sein. Ein klinisches Problem in der Gruppe der Patienten mit OSA und Vorhofflimmern kann die richtige Einschätzung des thromboembolischen Risikos sein, weil die OSA das thrombogene Potenzial ebenfalls beeinflusst.

1.5.4 OSA und venöse Thromboembolie (VTE)

Es gibt Studien, die die Koinzidenz der OSA und VTE beschreiben [28-30]. Für einen möglichen kausalen Zusammenhang sprechen Erkenntnisse, dass die durch die OSA ausgelöste nächtliche Hypoxie die Blutgerinnung aktiviert, und dadurch proinflammatorische Prozesse, Lipidperoxidation als Reaktion auf oxidativen Stress und eine endotheliale Dysfunktion verursachen kann [31]. Zusätzlich zu der endothelialen Dysfunktion wurden auch erhöhte Spiegel von inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen (zB. IL-6, IL-8, ICAM-1, MCP-1 / CCL2, TNF- α) beobachtet [32]. Die vermehrte Expression von diesen proinflammatorischen Mediatoren könnte Monozyten zur Expression von Adhäsionsmolekülen aktivieren, was die starke Interaktion zwischen Leukozyten und Endothel erklären könnte [33]. In der gleichen Studie wurde die erhöhte Produktion von der freien Radikalen in einigen Leukozyten beobachtet. Repetitive Hypoxie trägt zu der nächtlichen Sympathikus-Aktivierung bei und, wenn chronisch ausgelöst, zur Thrombozyten-Aggregation [34]. Andere mögliche Mechanismen im Zusammenhang mit Hyperkoagulopathie wären neurohumorale Hyperaktivität [35], erhöhte Thrombozyten-Degranulation [36], erhöhte Blutviskosität, endotheliale Dysfunktion und reduzierte Produktion von Vasodilatoren [37]. Bisher ist es aber weitgehend spekulativ, ob die OSA ein direkter oder indirekter Trigger für VTE, wie z. B. die akute Lungenarterienembolie (LAE), ist.

1.6 OSA und LAE

Die Prävalenz von OSA unter den Überlebenden einer akuten LAE ist hoch. In einer Arbeit [38] wurde gezeigt, dass unter 106 Überlebenden einer akuten LAE 58,5 % eine schlafbezogene Atemstörung hatten. Eine milde OSA wurde bei 35,8 % der Patienten diagnostiziert. Von den Studienteilnehmern litten 12,3 % an einer moderaten OSA. Bei 10,4% der Patienten wurde die OSA als schwer diagnostiziert. Möglicherweise ist das Vorhandensein einer OSA aber auch von prognostischer Relevanz. Eine Hochrisiko-LAE war signifikant häufiger bei Patienten mit einer moderaten oder schweren OSA. In einer weiteren Studie [39] wurde auch die Gesamtmortalität nach einer Beobachtungszeitraum von 12 Monaten registriert. Es stellt sich heraus, dass die Gesamtmortalität von der Schwere der OSA abhängt. Die Gesamtmortalität in dieser Studie war signifikant höher bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA im Vergleich zu Probanden mit einem AHI < 15 /h. Eine weitere Arbeit zeigt, dass die Komplikationen der OSA die 30-Tage-Mortalität beeinflusst [40]. In der anderen Studie versuchen die Autoren, einen Zusammenhang zwischen OSA und LAE zu beurteilen [41]. Die Autoren untersuchten 107 Patienten mit LAE und eine Kontrollgruppe von 102 Patienten ohne LAE. Die mittlere AHI war signifikant höher bei Patienten mit LAE als in der Kontrollpopulation. Die Anwesenheit eines AHI > 5 /h und eine vermehrte Tagesmüdigkeit waren signifikant häufiger bei

LAE-Patienten als in der Kontrollgruppe. Die Autoren schließen daraus, dass ein Zusammenhang zwischen beiden Entitäten bestehen könnte. Es gibt weitere Studien [42-43], die ein höheres Risiko für VTE bei Patienten mit OSA vermuten.

1.7 OSA Behandlung

Die Behandlung der OSA ist komplex, teilweise aufwendig und meist langfristig. Man unterscheidet chirurgische und nicht-invasiven Methoden. Wenn die Ursache für die OSA eine anatomische Anomalie oder eine andere potenziell reversible Ursache ist, sollte - wenn möglich - eine chirurgische Korrektur, wie z. B. eine Uvulopalatopharyngoplastie, durchgeführt werden. Die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode ist von der Schwere des Defekts, der Erfahrung des Chirurgen und der Art der Behandlung abhängig.

Eine weitere Maßnahme ist eine bariatrische Operation für Patienten mit morbider Adipositas, wenn die Intensivierung der täglichen Aktivität und der Diät keine Wirkung zeigt.

Es ist auch möglich, einige weniger invasive Methoden zu verwenden. Bei Patienten mit einem niedrigen AHI und BMI können sog. Unterkiefer-Protrusionsschienen angepasst werden. Hierdurch erhöht sich der oropharyngeale Querschnitt und der Atemluftstrom wird begünstigt [44].



Abbildung 4. Protrusionsschiene für die Schnarch-Behandlung [45].

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Änderung der Körperhaltung während des Schlafes, sofern die OSA z. B. nur in Rückenlage auftritt. Mit einem speziellen Kissen wird hierbei der Schlaf in Rückenlage verhindert [46].

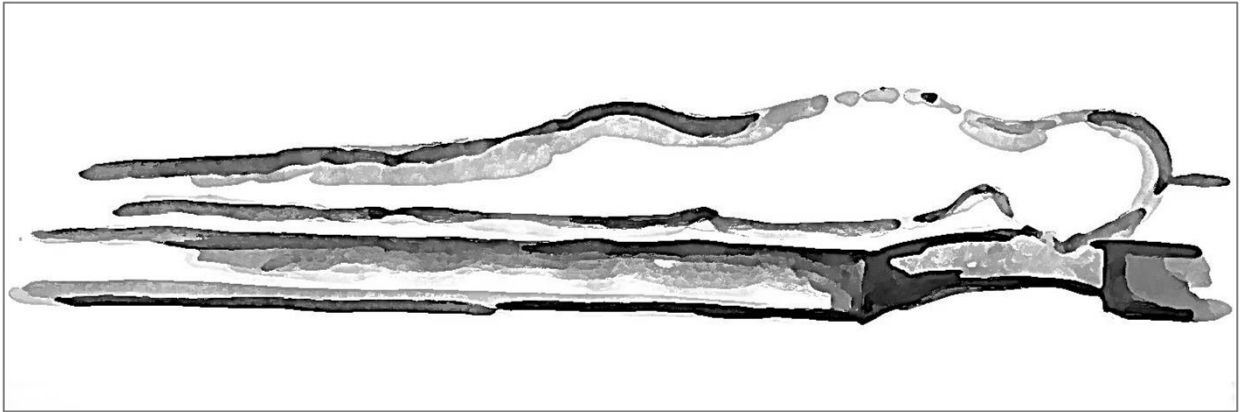


Abbildung 5. Matratze für Bauchlage mit einer Öffnung für das Gesicht. Autorenbild.

Der Goldstandard bleibt aber die Überdruckbeatmung bei Patienten mit OSA. Die Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Ventilation) ist die effektivste nicht-chirurgische Behandlungsoption für OSA-Patienten [14] und stellt für Erwachsene die wichtigste Behandlungsoption dar. Die CPAP-Beatmung erhöht den Luftdruck im Oropharynx, so dass die Atemwege während der Atmung nicht kollabieren. Der Überdruck wird über eine Nasen-, Mund- oder Gesichtsmaske, die die Patienten während des Schlafes tragen, appliziert. Diese Methode eignet sich vor allem zur Behandlung der Schlafapnoe mit respiratorischer Insuffizienz. Selten ist auch eine medikamentöse Behandlung, wie z. B. die Applikation nasaler Glukokortikoide bei chronischer Rhinitis hilfreich.

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Studie ist es, zu untersuchen, ob der Symptombeginn der akuten LAE bei unbehandelten OSA-Patienten schlafbezogen ist, oder nicht. Dies könnte ein weiterer Hinweis sein, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der OSA und einer akuten LAE besteht.

2. Methoden

Diese prospektive Kohorten-Studie wurde monozentrisch am Klinikum Augsburg, einem akademischen Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Von Mai 2010 bis März 2015 wurden 275 Überlebende einer akuten LAE befragt, den genauen Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome der akuten LAE zu identifizieren. Die Patienten wurden nach Dyspnoe, Brustschmerzen, Bluthusten oder Synkopen gefragt, Symptome, die als häufigste klinische Zeichen der akuten LAE [47] beschrieben sind.

Ein Teil der Patienten musste aus der Studie ausgeschlossen werden. Zu dieser Gruppe gehörten die Patienten, die nicht eindeutig den Zeitpunkt des Symptombeginns festlegen konnten, sowie Patienten mit einer behandelten OSA oder mit schweren neurologischen Störungen. Die Anamnese wurde von Studienpersonal, welches die Ergebnisse der Schlafstudien nicht kannte, erhoben.

Auf der Grundlage des Zeitpunktes des Symptombeginns wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, deren Symptome zu einer Aufwachreaktion geführt haben oder deren Symptome innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen auftraten, wurden als Patienten mit der schlafbezogenen akuten LAE bezeichnet; alle anderen Patienten wurden als von nicht-schlafbezogenen Symptomen leidend bezeichnet (Tab. 3).

Die schlafbezogene akuten LAE	Die schlafunabhängige akuten LAE
- Symptombeginn während des Schlafes	- Symptombeginn während des übrigen Alltags
- Symptombeginn innerhalb der ersten Stunde nach dem Aufwachen	

Tabelle 3. Die zwei Studiengruppen in Abhängigkeit vom Symptombeginn der akuten LAE.

Alle Studienteilnehmer wurden prospektiv hinsichtlich schlafbezogener Atmungsstörungen durch eine Polygraphie (PG) während des Krankenhausaufenthaltes untersucht. Alle Schlafbewertungen wurden durchgeführt und validiert, wie es zuvor beschrieben wurde [48]. Alle Studienteilnehmer füllten einen Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Fragebogen aus, um das Ausmaß der Tagesmüdigkeit zu erfassen. Der nächste Schritt war eine nächtliche Polysomnographie (PSG), die bei allen Patienten mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 15 /h in der PG durchgeführt wurde und in allen Fällen mit einem PG-AHI ≤ 15 /h aber mit Hinweisen auf eine dokumentierte erhöhte Tagesmüdigkeit, also mit einer ESS-Punktzahl > 10 [49]. Bei Patienten, die sowohl eine PG als auch eine PSG erhielten, wurde die PSG innerhalb von 30 Tagen nach der PG durchgeführt und nur die PSG-Ergebnisse analysiert.

2.1 Studienpopulation

Von 270 Überlebenden einer akuten LAE konnten 206 in die Studie aufgenommen werden. 9 Patienten wurden von der Studienteilnahme wegen schwerer Komorbidität ausgeschlossen, bei 32 Patienten lagen fehlende klinische Daten vor. Fünf Patienten wurden wegen eines bereits behandelten OSA-Syndroms ausgeschlossen. 18 Patienten haben abgelehnt, an der Studie teilzunehmen. Eine PSG wurde bei 61 Patienten mit einem $AHI > 15/h$ und bei 17 Patienten mit $AHI \leq 15/h$, aber Hinweisen auf eine erhöhte Tagesmüdigkeit, durchgeführt.

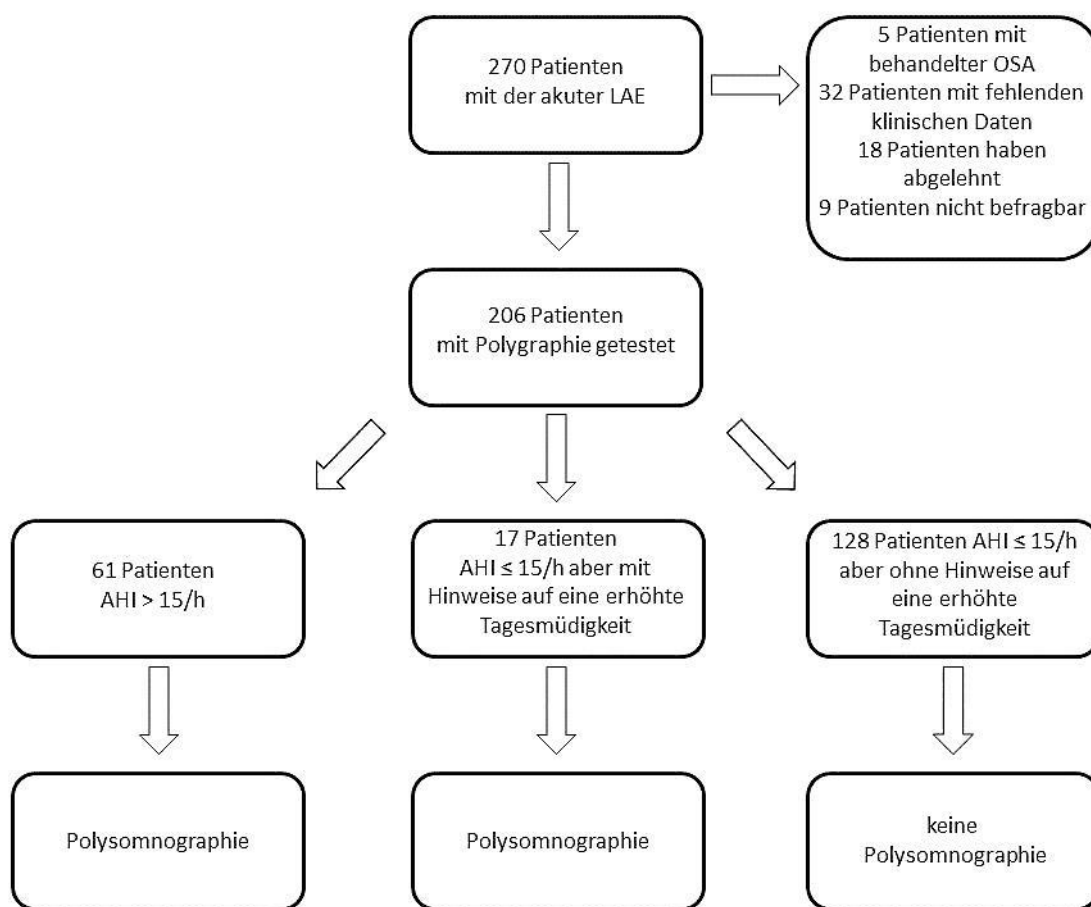


Abbildung 6. Studienablauf.

2.2 Polygraphie (PG)

Die PG wird in vielen Studien als alternative und einfachere Methode zur PSG benutzt, welche den Goldstandard in der Diagnostik von schlafbezogenen Atemstörungen darstellt.

Die Amerikanische Akademie für Schlaf Medizin (AASM) klassifiziert Diagnostikgeräte in die Stufe 1 bis 4, basierend auf der Art des Diagnostikumfangs. PG-Geräte sind als Ebene 2, 3 und 4 kategorisiert. Diese Geräte haben eine begrenzte Anzahl von Kanälen und sind für die initiale Diagnose bei Verdacht auf schlafbezogene Atemstörungen bestimmt [50].

Stufe 1: vollständige Polysomnographie (≥ 7 Kanäle) in einer Laborumgebung
Stufe 2: vollständige, unbeaufsichtigte Polysomnographie (≥ 7 Kanäle)
Stufe 3: begrenzte Kanal-Geräte (in der Regel 4 bis 7 Kanäle)
Stufe 4: 1 oder 2 Kanal-Geräte, in der Regel mit Oxymeter und einem zusätzlichen Kanal

Tabelle 4. AASM-Klassifikation von Diagnosegeräten [50].

Die PG wurde in ausgewählten Patientengruppen in klinischen Leitlinien in verschiedenen Ländern bewertet und akzeptiert. Um die PG als sinnvolles Diagnosegerät verwenden zu können, ist minimal die Analyse von Luftstrom, Atemanstrengung und transkutaner Sauerstoffsättigung erforderlich. In dieser Studie wurde die PG als 10-Kanal-Polygraphie durchgeführt (Mini Screen Plus TM, Heinen & Löwenstein, Bad Ems, Deutschland). Das Gerät besteht aus zehn Kanälen: der Messung der Atemluftströmung, die Messung von Brust- und Bauchbewegungen, einem Pulsoximeter, Messung der Pulsfrequenz, Beatmungsdruck, Aufzeichnung von Schnarchen, Bestimmung der Körperhaltung, Plethysmographie und einem Lichtsensor. Die Messung der Atemluftströmung wurde hierbei mit einer Nasenkanüle vorgenommen. Aufnahmen, die kürzer als vier Stunden waren, wurden verworfen.

2.3 Polysomnographie (PSG)

Die PSG ist eine Technik zur Aufzeichnung und Bewertung unterschiedlicher Aktivitäten des menschlichen Körpers während des Schlafes. Im Gegensatz zur PG registriert man hierbei die elektroenzephalographische (EEG) Aktivität des Gehirns, Elektromyogramm (EMG) und mittels Elektrookulographie die Bewegungen der Augen, um eine exakte Schlafstadienanalyse zu betreiben. Nach aktuellen Leitlinien ist die PSG der Goldstandard in der Diagnose von schlafbedingten Atemstörungen [51].

In dieser Studie wurde die PSG mit einem digitalen Polygraphen durchgeführt (SomnoStar TM Schlafsystem, Care Deutschland Inc., Höchberg, Deutschland). Das Gerät besteht aus zwei EEG-

Kanälen, zwei Elektrookulogrammen, submentalen und tibialen EMG, Brustkorb- und Bauch-Induktions-Pneumographen, Puls-Oximeter, EKG, Vorderhalsmikrofon, Körperlage-Sensor, Mund- und Nasenkanüle sowie integrierten digitalen Video. Schlaf-Stadien wurden als 30 Sekunden-Epochen registriert, nach dem aktualisierten Scoring-System der AASM [12].



Abbildung 7. Der Patient in Vorbereitung zu der PSG, mit EKG-, EEG-, EOG-Elektroden und Atembewegungsmessgerät (A) sowie mit der Gesichtsmaske (B). Mit freundlicher Genehmigung von Frau Tanja Wagner aus dem Schlaflabor, Zentralklinikum Augsburg.

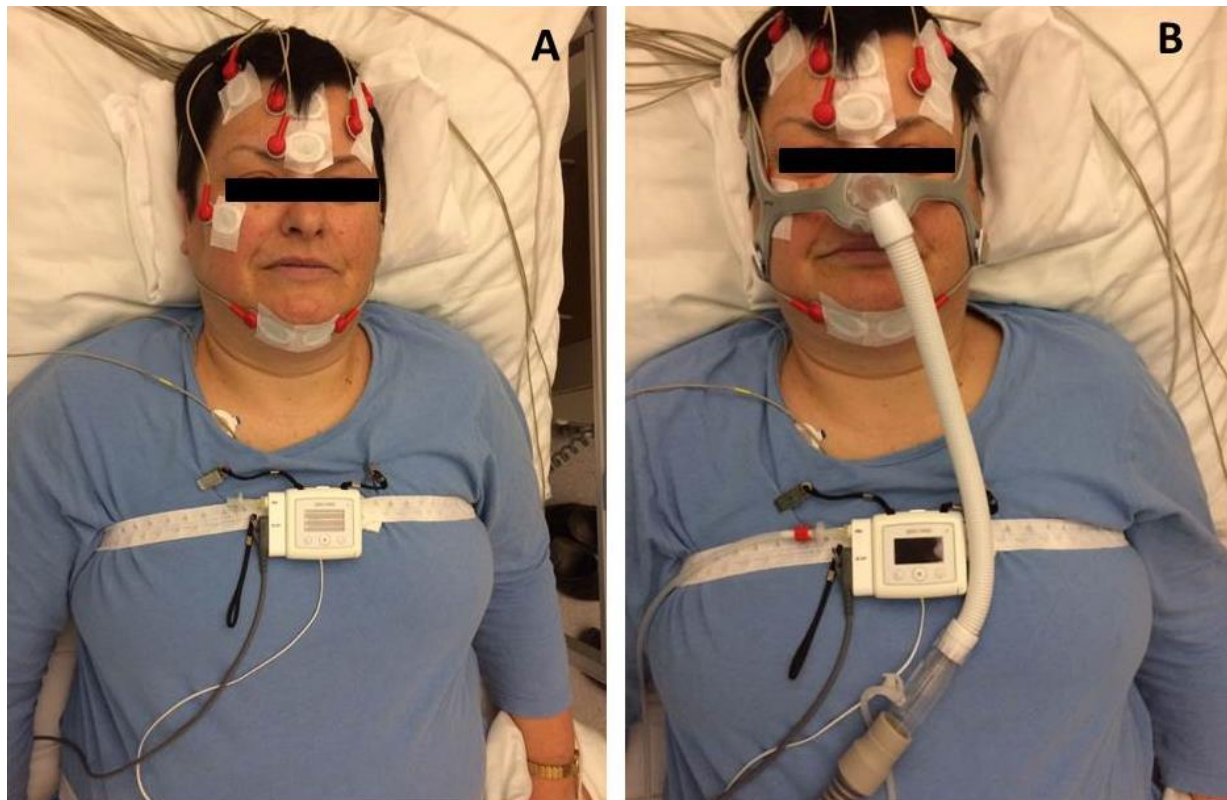


Abbildung 8. Die Patientin in Vorbereitung zu der PSG, mit EKG-, EEG-, EOG-, EMG-Elektrode und Atembewegungsmessgerät (A) sowie mit der Gesichtsmaske (B). Mit freundlicher Genehmigung von Frau Tanja Wagner aus dem Schlaflabor, Zentralklinikum Augsburg.

2.4 Diagnose der Lungenarterienembolie (LAE)

Die Diagnose der LAE wurde durch eine Pulmonalis-Computerangiographie (CT-A) bei allen Patienten bestätigt. Diese Methode ermöglicht nach aktuellen Leitlinien eine Diagnose mit hoher Sensitivität und Spezifität [14].

2.5 Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Fragebogen

Der ESS-Fragebogen dient der subjektiven Einschätzung des Ausmaßes der Tagesmüdigkeit. Der Patient antwortet auf acht Fragen, die die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens in verschiedenen Situationen des täglichen Lebens identifizieren. Für jede Frage gibt man mit steigender Wahrscheinlichkeit einzuschlafen bis zu drei Punkten. Die Gesamtpunktzahl der acht Fragen addiert man am Ende zu einem Wert, und dieser ist ein Maß für die Schwere der Tagesmüdigkeit.

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit
(Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

0 = würde *niemals* einnicken

1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken

3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
Bitte nicht ausfüllen	
Summe	

Abbildung 9. ESS-Fragebogen (nach der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, www.dgsm.de).

Das Ausmaß der Tagesmüdigkeit ist in Abhängigkeit der Gesamtpunktzahl wie folgt zu bewerten:

0-10 Punkte: das Ergebnis ist im normalen Bereich,

11-14 Punkte: milde Tagesmüdigkeit,

15-17 Punkte: moderate Tagesmüdigkeit,

> 18 Punkte: starke Tagesmüdigkeit [52].

2.6 Die Risikostratifizierung bei LAE-Patienten

Die klinische Einstufung der Schwere der akuten LAE basiert auf der Abschätzung der frühen Sterblichkeit, die durch die Krankenhaus- oder 30 Tage-Mortalität bestimmt ist. Diese Einstufung hat wichtige Implikationen für die diagnostischen und therapeutischen Strategien. Eine Hochrisiko-LAE tritt mit persistierender arterieller Hypotonie oder mit einem hämodynamischen Schock auf, definiert als ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder einem systolischen Blutdruckabfall ≥ 40 mmHg für > 15 Minuten, wenn dies nicht durch einen neu aufgetretene Arrhythmie, Hypokaliämie oder Sepsis verursacht wird [53]. In dieser Studie wurden Patienten mit systemischer Hypotonie oder mit einem kardiogenen Schock als Hochrisiko-LAE-Patienten klassifiziert.

Nicht-Hochrisiko-LAE-Patienten werden weiter in ein mittleres und ein niedriges Risiko eingeteilt, früh an der LAE zu sterben. Für die klinische Risikostratifizierung wird hierzu die vereinfachte Version des Pulmonary Embolism Severity (PESI)-Scores angewendet [54].

Risikofaktor	Punktzahl
Alter > 80	+ 1
Karzinom	+ 1
Chronische kardiopulmonalen Erkrankung	+ 1
Herzfrequenz > 110/ min	+ 1
Blutdruck systolisch < 100 mmHg	+ 1
Arterielle Sauerstoffsättigung < 90 %	+ 1

Tabelle 5. Simplifizierter Pulmonary Embolism Severity Score (sPESI).

2.6.1 Die Risikostratifizierung mit dem sPESI-Score

Der PESI-Score schätzt das Risiko einer 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit akuter LAE. Es konnte gezeigt werden, dass Variablen wie das Geschlecht, die Atemfrequenz (≥ 30 Atemzüge/min), Temperatur ($< 36^\circ \text{C}$) und ein veränderter Bewusstseinszustand, die in dem ursprünglichen PESI-Score enthalten sind, den Score umständlich gemacht haben. Der s-PESI-Score ist eine vereinfachte Version des ursprünglichen Punktesystems, der die früher separat aufgeführte Herzinsuffizienz und chronische Lungenerkrankungen in einem Punkt zusammenfasst. Eine Grenze in der neuen Bewertung ist ein Punkt. Die Patienten mit Punktzahl ≥ 1 haben ein erhöhtes Risiko der 30-Tage-Mortalität von 10.9 % und die Patienten mit Punktzahl ≤ 0 haben Risiko der 30-Tage-Mortalität von nur 1.0 % [53].

2.6.2 Risikostratifizierung mit dem brain natriuretic peptide (BNP) und Myokardmarkern

Das BNP ist ein Polypeptid, das hauptsächlich in Myozyten erzeugt wird. Die Höhe des BNP und seines Precursors NT-proBNP wächst bei Dehnung der Ventrikelwand. Bei der akuten Lungenembolie kann es zu der Überlastung des rechten Ventrikels kommen und dies veranlasst das Myokard, BNP freizusetzen. Die erhöhten Konzentrationen von diesen Biomarkern können gemessen werden. Obwohl die Festlegung eines individuellen Grenzwertes schwierig ist [53], steigt das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit akuter LAE bei erhöhtem BNP oder NT-proBNP [55]. Auf der anderen Seite ist der negative prädiktive Wert bei niedrigem BNP oder NT-proBNP hoch, dass ein niedriges Sterblichkeitsrisiko vorliegt [55].

Troponine sind die Proteine, die die Kontraktion sowohl der quergestreiften Muskulatur, als auch des Herzmuskels regulieren. Die Gruppe umfasst drei Proteine: Troponin C, Troponin I und Troponin T. Troponin I und T können im Blut während der verschiedenen Arten von myokardialen Schädigung freigesetzt werden und gemessen werden. Man hat gezeigt, dass bei Patienten mit akuter LAE das Troponin ansteigen kann [56]. Der negative prädiktive Wert eines nicht erhöhten Troponins bezüglich der 30-Tage-Mortalität ist hoch und vergleichbar mit einem sPESI Score ≤ 1 [57].

2.7 Die wichtige Auslöser der LAE

Eine Thrombose kann einen Auslöser haben oder idiopathisch auftreten. Zu den bekannten Auslösern gehören: chirurgische Eingriffe oder Traumata (insb. Verletzungen der unteren Extremitäten (Frakturen und Gelenkersatz), Immobilisation, Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapien, die in den letzten drei Monaten vor der Diagnosestellung stattgefunden

haben. Es können auch mehrere Auslöser gleichzeitig auftreten. Allerdings gibt es unterschiedlich starke Auslöser [58].

Starke Risikofaktoren (Odds Ratio 10)	Moderate Risikofaktoren (Odds Ratio 2-9)	Schwache Risikofaktoren (Odds Ratio 2)
Frakturen (Hüfte oder Bein)	Die arthroskopische Knieoperation	Bis 3 Tage dauernde Bettruhe
Hüft- oder Kniegelenkserersatz	Zentrale Venenkanülen	Immobilität aufgrund z.B. verlängerter Auto- oder Flugreisen
Umfangreiche chirurgische Eingriffe	Chemotherapie	Hohes Alter
Schweres Trauma	Herzinsuffizienz	Laparoskopische Chirurgie
Rückenmarksverletzung	Hormonersatztherapie	Fettleibigkeit
	Karzinom	Schwangerschaft / nach der Geburt
	Orales Kontrazeptivum	Krampfadern
	Schlaganfall mit Lähmung	
	Vorherige Episode von VTE	
	Thrombophilie	

Tabelle 6. Risikofaktoren für VTE nach [58].

In dieser Studie wurde eine akute LAE als idiopathisch bezeichnet, wenn keine oder nur schwach prädisponierende Faktoren vorhanden waren.

2.7.1 Beurteilung des Lungen- und Herz-Kreislaufstatus

Um zu beurteilen, ob die berichtete Dyspnoe auf die akute LAE zurückzuführen ist, oder vielleicht Ausdruck von Begleiterkrankungen ist, wurden Herz- und Lungenerkrankungen mit erfasst. Unkontrolliertes Asthma, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine Lungenfibrose oder

andere symptomatische interstitielle Lungenerkrankungen (z. B. eine Sarkoidose) wurden als Lungenbegleiterkrankungen angesehen. Außerdem, erhielten alle Patienten eine transthorakale Echokardiographie, bevor sie das Krankenhaus verlassen haben, um die Funktion des linken Ventrikels zu bewerten.

2.8 Zustimmung der Ethikkommission

Die Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission an der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt (Projekt-Nummer 080-11).

2.9 Die statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der Statistica Software Version 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) durchgeführt. Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, um die Variablen auf Normalverteilung zu testen. Die kontinuierlichen Variablen wurden, entsprechend ihrer Verteilung, als Mittelwerte \pm Standard Error of Mean (SEM) oder Mediane mit Streubereich dargestellt. Nominale Parameter wurden als Absolutwerte und Anteile an der Gesamtzahl ausgedrückt. Der Student T-Test für ungepaarte Proben kam für kontinuierliche und normalverteilten Daten zur Anwendung. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich der kontinuierlichen, aber nicht normal verteilten Variablen eingesetzt. The-Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die kategorischen Daten zu vergleichen. Es wurde das relative Risiko von schlafbezogenen akuten LAE für Patienten mit einem AHI größer und kleiner 15 / h berechnet. Ein Wahrscheinlichkeitswert p kleiner als 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika und Schlafparameter

Unter den 206 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten 52 Patienten einen AHI > 15 /h (mittelschwere oder schwere OSA) und 154 Patienten einen AHI ≤ 15 /h (keine oder nur milde OSA). 136 Patienten (66,0 %) hatten einen AHI ≥ 5 /h. Eine OSA wurde in 85 Patienten (41,3 %) als mild, in 23 Patienten (11,2 %) als mittelschwer und in 28 Patienten (13,6 %) als schwer diagnostiziert. Der mittlere AHI der gesamten Kohorte betrug 8 (0-83) /h. In beiden Gruppen der Patienten mit AHI > 15 /h und mit AHI ≤ 15 /h waren die Geschlechter nahezu gleichverteilt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf den Body-Mass-Index (BMI). 22 Teilnehmer der Studie (10,7 %) litten an einer Hochrisiko-LAE. Dieser Prozentsatz war in beiden Gruppen statistisch gleichverteilt (15,4 % vs. 9,1 %, $p = 0.21$). Ein sPESI-Score ≥ 1 Punkt wurde bei 90 Patienten (43,7 %) festgestellt. Unter diesen Patienten gab es ein statistisch signifikant höheren Prozentsatz in der Gruppe mit einem AHI > 15 /h verglichen mit der Gruppe mit einem AHI ≤ 15 /h (55,8 % vs. 39,6 %, $p = 0.04$). Der mediane ESS-Score der gesamten Studienpopulation betrug 5 (0-15) ohne statistischen Unterschied in beiden Gruppen. Patienten mit mittelschwerer oder schwerer OSA waren signifikant älter als Patienten mit einem AHI ≤ 15 /h ($p < 0.001$). Eine arterielle Hypertonie war signifikant häufiger bei Patienten mit einem AHI > 15/h (69,2 % vs. 40,9 %, $p < 0.001$). Alle anderen klinischen Merkmale waren statistisch gleichermaßen in beiden Kohorten verteilt. Die Rate der Rezidiv-Embolien und der linksventrikulären Ejektionsfraktion < 40 % war ebenfalls vergleichbar in beiden Gruppen. Die Koexistenz von Begleiterkrankungen, wie chronischer Lungenerkrankungen oder Diabetes mellitus waren in der Gruppe mit einem AHI > 15/h häufiger, aber ohne statistische Signifikanz. Risikofaktoren für Thromboembolien, insbesondere Karzinome, wurde häufiger in der Gruppe mit einem AHI < 15 /h festgestellt, aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die mittleren und minimalen Sättigungen waren signifikant niedriger bei Patienten mit einem AHI > 15 /h im Vergleich zu Patienten mit keiner oder nur milder OSA (89.9 ± 0.6 % vs. 91.5 ± 0.3 %, $p < 0.01$ und 72.3 ± 1.5 % vs. 81.1 ± 0.7 %, $p < 0.001$). Folglich war der Sauerstoffsättigungs-Index (ODI - Oxygen Desaturation Index) signifikant höher in der AHI > 15/ h Kohorte (38,1 (2- 80) vs. 7,0 (1 - 51), $p < 0.001$). Die klinischen Charakteristika und die Schlafparameter sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Klinische Charakteristika	Alle	AHI ≤ 15	AHI > 15	p Wert
Anzahl der Patienten (N)	206	154	52	<0.001
Frauen / Männer (N [%])	107 (51.9)/99 (48.1)	82 (53.2)/72 (46.8)	27 (51.9)/25 (48.1)	0.26
Durchschnittsalter (Jahre)	60.4 ± 1.2	57.4 ± 1.4	69.3 ± 1.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	29.9 ± 0.5	29.7 ± 0.5	30.5 ± 0.8	0.95
Hochrisiko-LAE (N [%])	22 (10.7)	14 (9.1)	8 (15.4)	0.21
s-PESI ≥ 1 (N [%])	90 (43.7)	61 (39.6)	29 (55.8)	0.04
Rezidivierende VTE (N [%])	54 (26.0)	40 (26.0)	14 (26.9)	0.90
Karzinom (N [%])	12 (5.8)	11 (7.1)	1 (1.9)	0.17
LV- EF < 40 % (N [%])	4 (1.9)	3 (1.9)	1 (1.9)	0.99
Chronische Lungenerkrankung (N [%])	18 (8.7)	11 (7.1)	7 (13.5)	0.16
Diabetes mellitus (N [%])	24 (11.7)	15 (9.7)	9 (17.3)	0.14
Arterielle Hypertonie (N [%])	99 (48.1)	63 (40.9)	36 (69.2)	< 0.001
Provozierte LAE (N [%])	81 (39.3)	64 (41.6)	17 (32.7)	0.26
Schlaf- Parameter				
AHI-Ereignisse (/h)	8.0 (0 - 83)	5.0 (0 - 15)	32.0 (16 - 83)	<0.001
ESS Ergebnis (Punktzahl)	5.0 (0 - 15)	5.0 (0 - 15)	5.0 (0 - 15)	0.62
Nächtliche Herzfrequenz (/Min)	67.4 ± 1.1	68.8 ± 1.4	63.1 ± 1.6	0.03
ODI-Ereignisse (/h)	10.0 (1 - 80)	7.0 (1 - 51)	38.1 (2 - 80)	<0.001
Mittlere O2-Sättigung (%)	91.1 ± 0.2	91.5 ± 0.3	89.9 ± 0.6	<0.01
Minimale O2-Sättigung (%)	78.9 ± 0.7	81.1 ± 0.7	72.3 ± 1.5	<0.001

Tabelle 7. Klinische Charakteristika und Schlafparameter.

Nominale Variablen wurden als N (% der Gesamtzahl) angegeben.

Kontinuierliche Werte wurden als Mittelwert ± SEM oder Median (Bereich) gegeben.

Abkürzungen:

LAE: Lungenarterienembolie

s-PESI: simplifizierte Version des Pulmonary Embolism Severity Index

VTE: venöse Thromboembolien

LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

ESS: Epworth Sleepiness Scale

ODI: Sauerstoffsättigungs-Index (Oxygen Desaturation Index)

3.2 Symptombeginn der LAE und die Beziehung zum Schlaf

Das Auftreten der ersten Symptome einer LAE war signifikant häufiger schlafbezogen bei Patienten mit einem AHI > 15 / h (73.1 % vs. 26.9 %, $p < 0.001$) im Vergleich zu den Patienten mit einem AHI ≤ 15 / h. Umgekehrt war der Symptombeginn bei Patienten ohne relevante OSA signifikant häufiger nicht schlafassoziiert (80.5 % vs. 19.5 %, $p < 0.001$) (Abbildung 10).

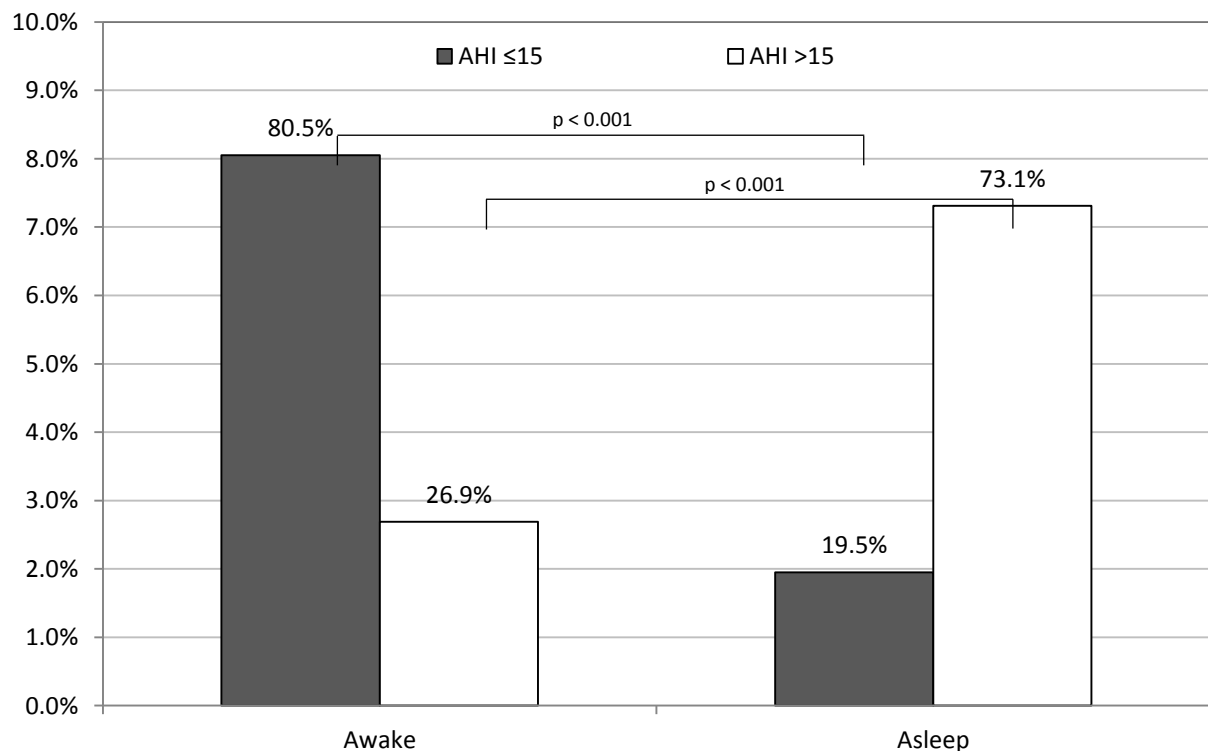


Abbildung 10. Symptombeginn der akuten LAE in Abhängigkeit vom AHI.

Dieser Unterschied war für alle Schweregrade der OSA signifikant und wurde umso deutlicher, je schwerer die OSA war assoziiert (Abbildung 11). Für Patienten mit einem AHI > 15 / h war das relative Risiko einer schlafbezogenen LAE 3.75-fach höher als im Vergleich zu der Kohorte mit einem AHI ≤ 15 / h (95% CI 2.62 – 5.38, $p < 0.001$). Eine schwere OSA zeigte im Vergleich zu einer mäßigen OSA ein höheres relatives Risiko einer LAE-Manifestation im Schlaf (3.89 (95% CI 2.66 – 5.70) für die schwere OSA und 3.35 (95% CI 2.16 – 5.19) für die mäßige OSA).

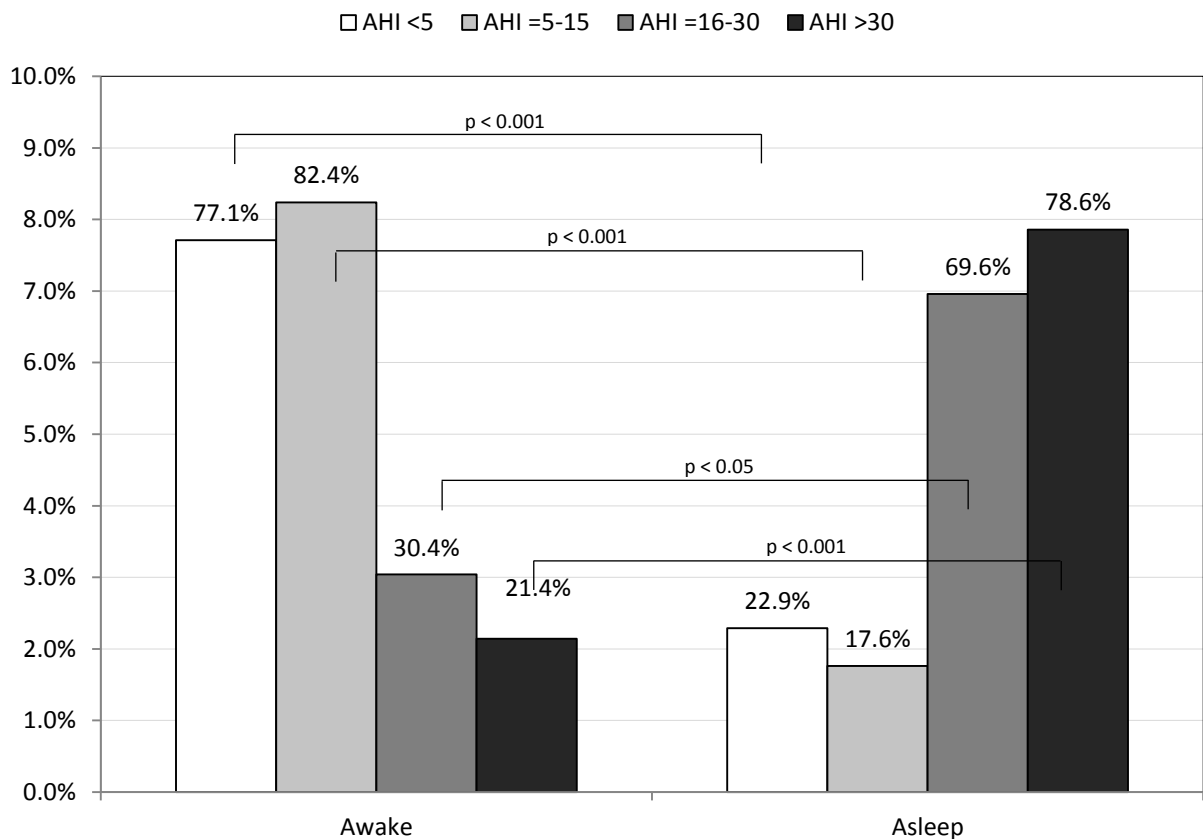


Abbildung 11. Symptombeginn der LAE und die Assoziation zum Schlaf in verschiedenen AHI-Gruppen.

4. Diskussion

Diese Arbeit wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Symptombeginn einer akuten LAE bei OSA-Patienten schlafbezogen ist, oder nicht. Eine Bestätigung dieser Hypothese könnte bedeuten, dass die OSA ein möglicher Auslöser einer akuten LAE sein könnte. Dies könnte dazu beitragen, die OSA als zusätzlichen Risikofaktor einer akuten LAE zu etablieren und eine Gruppe von Patienten mit einem erhöhten LAE-Risiko zu identifizieren, auf der Höhe des AHI basierend. Folglich könnte es gelingen, eine Gruppe von Patienten zu identifizieren, an der präventive Maßnahmen angewendet werden könnten.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die akute LAE bei Patienten mit mäßiger oder schwerer OSA signifikant häufiger im Schlaf auftritt. Zudem scheint die Wahrscheinlichkeit, während des Schlafs an einer akuten LAE zu erkranken, mit der Schwere der OSA zu steigen. Hierfür kann es mehrere Gründe geben.

4.1 Sauerstoffentsättigung durch die akute LAE

Eine akute LAE bewirkt eine signifikante Reduktion der Sauerstoffsättigung im Blut von OSA-Patienten während des Schlafes, was schon in einer früheren Studie gezeigt werden konnte [59]. Eine nächtliche Sauerstoffentsättigung ist ein starker Trigger für eine Aufwachreaktion. Somit könnte die Sauerstoffentsättigung durch die akute LAE bei Patienten mit relevantem OSA-Syndrom der Grund für das vermehrte Auftreten eines schlafbezogenen Symptombeginns bei Patienten mit einem AHI > 15/h sein.

4.2 Schlafbezogene Atemstörung als möglicher thrombogener Faktor

Intermittierende nächtliche Sauerstoffentsättigungen bei OSA-Patienten können prothrombotische Effekte haben und damit zur Bildung von Thrombosen beitragen. Der Kollaps der oberen Atemwege während des Schlafes führt zum Sistieren des Atemflusses mit darauffolgender Hypoxämie, was zur nächtlichen Sympathikus-Aktivierung, oxidativem Stress, pro-inflammatorischer Zytokin-Freisetzung und endothelialer Dysfunktion führen kann [60]. Alle diese pathophysiologischen Störungen haben prothrombotische Effekte. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass eine OSA eine Hyperkoagulabilität durch die Erhöhung der Blutviskosität bewirken kann. Die OSA stimuliert z. B. Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen oder Thrombin, bewirkt eine Thrombozytenaktivierung und einen Abbau von fibrinolytischer Kapazität [60]. Zudem haben frühere Studien eine Erhöhung der Gerinnbarkeit des

Blutes in den frühen Morgenstunden gezeigt, was möglicherweise zu einem erhöhten nächtlichen Thromboserisiko führen kann [61]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Hyperkoagulopathie mit der Schwere der OSA zunimmt [62]. So konnte gezeigt werden, dass Fibrinogen- und Zytokinspiegel (Interleukin-6) im Plasma von Patienten mit mäßiger bis schwerer OSA signifikant erhöht waren, verglichen mit Patienten mit leichter oder keiner OSA. In unserer Studie wurde eine ähnliche Abhängigkeit zwischen der Schwere der OSA und der schlafassoziierten Manifestation der akuten LAE beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit an einer nächtlichen LAE zu erkranken, steigt mit der Schwere der OSA. Unsere Arbeit unterstützt also die Vermutung, dass die nächtliche Blutgerinnbarkeit bei OSA-Patienten erhöht zu sein scheint. Somit könnte das OSA-Syndrom ein zusätzlicher Risikofaktor für die Ausbildung einer Thrombose sein.

4.3 Mögliche, durch die OSA begründeten Mechanismen der Thrombosebildung

4.3.1 Nächtliche Sympathikus-Aktivierung und hypoxiebedingte arterielle Hypertonie

Eine hypoxiebedingte Aktivierung der Sympathikus-Aktivierung wurde schon früher beschrieben. Nun stellt sich die Frage, wie diese Sympathikus-Aktivierung zu thromboembolischen Episoden führen kann? Bei der Sympathikus-Aktivierung bei arterieller Hypertonie kommt es zu einem prothrombotischen Effekt in Arterien. Es ist zu erwähnen, dass eine OSA selbst zur Hypertonie führen kann. Die vermehrte Thrombozyten-Aggregation ist schon lange Zeit als eine Folge der Hypertonie bekannt [34], bei der es zur Aktivierung veränderter Thrombozyten kommt, welche von der normalen Scheibenform zu einer Kugel mit langen Ausziehungen, die die Anhaftung erleichtern, transformieren. Diese zirkulierende Thrombozyten-Aggregate sind ein Marker der Thrombozytenaktivierung. Darüber hinaus können diese Aggregate zur Pathophysiologie von atherothrombotischen Krankheit beitragen. Die anderen Mechanismen, die zur Thrombozytenaktivierung bei Hypertonie beitragen können, sind: endotheliale Dysfunktion mit einer Folge der verminderten Produktion von Bradykinin und endothelialen NO, neurohumorale Hyperaktivität mit der Folge einer erhöhten Anzahl der Thrombozyten- α_2 -Adrenozeptoren [35], und Thrombozyten-Degranulation [36], welche die Aggregation, Adhäsion und weitere Autoaktivierung der Blutplättchen erleichtert. Man kann sagen, dass es bei hohem Blutdruck zu einem vaskulären hämodynamischen Stress und einem abnormen Blutfluss kommt. Es stellte sich heraus, dass Hypertonie mit der Aktivierung von Blutplättchen und mit Atherosklerose stark assoziiert ist.

4.3.2 Oxidativer Stress und systemische Entzündung

Intermittierende Entsättigungen bei OSA schaffen ein Ungleichgewicht zwischen der antioxidativen und oxidativen Kapazität. Hypoxie führt zur Aktivierung und Produktion von freien Radikalen. Die Hauptrolle in diesem Prozess wird von Mitochondrien gespielt, die zu einer erhöhten Produktion der freien Radikalen in der Atmungskette beitragen. Die Entzündungskaskade wird aktiviert und folglich erhöht sich die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen sowie die Expression von Adhäsionsmolekülen, die Aktivierung von NF- κ B und von proteolytischen Enzymen. Oxidativer Stress schadet vor allem dem Endothel [63]. Die Schädigung des Endothels fördert die Bildung von Arteriosklerose und die Entwicklung von Gefäßerkrankungen.

4.3.3 Hyperkoagulabilität

Zusätzlich zu der bereits erwähnten Thrombozytenaktivierung gibt es auch andere Veränderungen, die zu Hyperkoagulabilität führen können.

4.3.3.1 Hämatokrit

Der Hämatokrit ist der Anteil aller zellulären Bestandteile des Bluts am Vollblut. Erhöhte Hämatokrit-Werte können Folge von Blutkrankheiten sein, zum Beispiel Polyzythämia vera oder isotonische Dehydratation, als Folge von einer Überproduktion von roten Blutzellen oder einer Zunahme ihres Volumens. Der Hämatokrit erhöht sich bei Sauerstoffmangel. Dieser Effekt kompensiert den Mangel an Sauerstoff. Erhöhte Konzentrationen der Erythrozyten werden sowohl bei im Hochlagen trainierten Sportlern festgestellt, als auch in den Völkern der hohen Teilen der Anden [64,65]. Ein ähnliches Phänomen tritt auch bei Patienten mit OSA durch wiederholte Episoden nächtlicher Hypoxie auf. Dieser Effekt kompensiert den niedrigen Sättigungsgrad. Mehrere Studien haben festgestellt, dass bei Patienten mit OSA der Hämatokritwert zunimmt und die Erhöhungen des Hämatokrits positiv mit der Schwere der OSA korreliert [66]. Ein erhöhter Hämatokrit steigert die Blutviskosität und führt deshalb zur Hyperkoagulopathie.

4.3.3.2 Fibrinogenspiegel und beeinträchtigte Fibrinolyse

Fibrinogen ist nicht nur Gerinnungsfaktor, sondern auch ein Akutphaseprotein. Die Konzentration steigt bei Entzündung, Trauma, Operationen, bei Verbrennungen, bei koronarer Herzkrankheit, bei

nephrotischem Syndrom, bei Kollagenosen, tumorbedingt, bei Herzinfarkt und Schlaganfall, und physiologisch während der Schwangerschaft. Viele Studien haben eine Zunahme von Fibrinogen bei Patienten mit OSA gezeigt, was die Tendenz bei diesen Patienten zu thromboembolischen Ereignissen beeinflussen könnte. Einige Studien haben auch einen erhöhten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 Spiegel beschrieben, der die fibrinolytische Aktivität reguliert. Die OSA hemmt also auch ein Enzym, das Blutgerinnsel auflöst.

4.3.3.3 Blutviskosität

Die Ursache der erhöhten Blutviskosität wird durch hohe Hämatokrit- und Fibrinogenspiegel bedingt (s. oben). Die erhöhte Blutviskosität trägt zur Verlangsamung des Blutflusses, zum Gefäßverschluss und zur Gerinnselbildung bei. Hyperviskosität ist ein möglicher Mechanismus für eine erhöhte Gerinnbarkeit, welche zur beobachteten hohen Morgen-Plasmaplasmaviskosität bei unbehandelten OSA Patienten führen kann [67]. In einer Studie [68] haben Autoren die Blutproben von 12 Patienten mit OSAS und von gesunden Kontrollen abends (20-21 Uhr) und am nächsten Morgen (7-8 Uhr) getestet. Die Vollblutviskosität am Morgen war bei OSAS - Patienten erhöht, aber nicht bei gesunden Kontrollen. Somit kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse vor allem in den Morgenstunden auftreten, unmittelbar nach dem Aufwachen.

4.3.3.4 Gerinnungsfaktoren

Erhöhte Spiegel von Faktor XIIa, Faktor VIIa und des Thrombin-Antithrombin-Komplex, ein Marker des Thrombins-Umsatzes, wurden bei Patienten mit OSA gefunden [68], was auf erhöhte Gerinnbarkeit hinweist.

4.3.3.5 CPAP-Therapie reduziert das Risiko der schlafbezogenen Thromboembolien

Der CPAP-Einsatz kann, sogar wenn nur kurz angewendet, das Thromboserisiko reduzieren. In einer Studie [69] hat man gezeigt, dass die CPAP-Therapie zu einer Abnahme der prothrombotischen Faktoren beiträgt: die Faktoren F V, F VIII und vWF waren signifikant niedriger bei Patienten mit CPAP-Therapie als unter Placebo. Die Placebo-Beatmung wurde mit einer Schein-CPAP-Therapie durchgeführt. Das Gerät sieht identisch wie ein therapeutisches CPAP-Gerät aus, generiert aber einen niedrigen Druck, der wirkungslos ist. Diese Unterschiede wurden während der Schlafperiode und

unmittelbar nach dem Erwachen beobachtet. Weitere Autoren unterstreichen auch die Auswirkungen der CPAP-Therapie auf die Thrombozyten-Aggregation, die, im Gegensatz zu gesunden Patienten, bei OSA-Patienten über Nacht verstärkt ist [70]. Die Behandlung mit CPAP hat die von 0:00 bis 6:00 Uhr gemessene Thrombozyten-Aggregation deutlich gesenkt. Die Autoren vermuten, dass mit einer CPAP-Therapie über sechs Monate die normale Thrombozytenfunktion wieder hergestellt werden könnte.

Die Autoren einer anderen Studie [71] untersuchten Patienten mit OSA unter CPAP-Behandlung. Bei mittelschwerer bis schwerer OSA verringerte eine einmonatige CPAP-Behandlung den AHI, erhöhte die Nadir-Sättigung und verringerte die Plasmaspiegel der prokoagulatorischen Mikropartikel, die während der Thrombozyten-Aktivierung aus Thrombozyten freigesetzt werden [72]. Die CPAP-Behandlung könnte somit das Thromboserisiko verringern.

Die Autoren einer anderen Studie [73] haben die spontane Thrombozyten-Aktivierung und -Aggregation bei OSA-Patienten und die Reaktion auf die Therapie mit nasaler CPAP-Therapie während einer einzigen Nacht erforscht. Thrombozyten-Aktivierung und -Aggregation sind die Prozesse, die neben Adhäsion und Degranulation zur Thrombozyten-Hämostase gehören [74]. Die Autoren sammelten die Blutproben jede Stunde während der Nacht von 22.00 bis 6.00 Uhr. Die gleichen Tests wurden während der Nacht mit nasalem CPAP wiederholt. Nach nur einer einzigen Nacht mit CPAP-Behandlung wurde bei OSA-Patienten eine statistisch signifikante Abnahme der Thrombozyten-Aktivierung und -Aggregation beobachtet. Darüber hinaus wurde die Thrombozyten-Aktivierung während des Schlafes bei OSA-Patienten mit CPAP in den Bereich abgesenkt, welcher auch bei gesunden Probanden gefunden wurde. Dadurch könnte die CPAP-Therapie das Auftreten einer akuten LAE während der Nacht verhindern. Die Resultate dieser Studie werden unten vorgestellt.

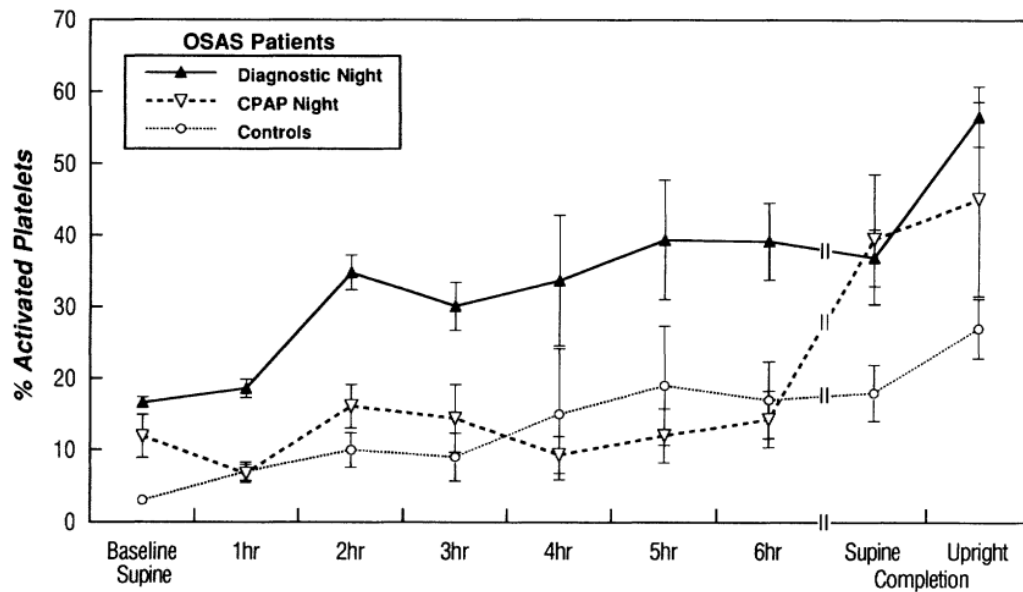


Abbildung 12. Thrombozyten-Aggregation während der Nacht bei Gesunden (controls), OSA-Patienten (diagnostic night) und unter CPAP [73].

Die häufigere nächtliche Manifestation der LAE bei OSA-Patienten in unsere Studie könnte somit dafür sprechen, dass ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen besteht. Möglicherweise stellt die OSA, vermittelt durch eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes, wie oben beschrieben, einen Auslöser für eine nächtliche akute LAE dar.

5. Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine Schlafstörung, die mit hoher Prävalenz auftritt. OSA-Patienten haben ein erhöhtes Thromboserisiko. Mögliche, durch die OSA ausgelöste Mechanismen der Thrombosebildung sind (1) nächtliche Sympathikus-Aktivierung und arterielle Hypertonie, (2) oxidativer Stress mit systemischer Entzündung und Produktion von freien Radikalen, (3) Thrombozytenaktivierung, (4) Zunahme von Hämatokrit und Fibrinogen und damit verbundener erhöhter Blutviskosität und Gerinnbarkeit. Die oben genannten Mechanismen scheinen die Folge repetitiver nächtlicher Hypoxämie zu sein. Dadurch könnte die OSA ein unabhängiger Risikofaktor für eine akute Lungenembolie (LAE) sein. Diese Studie konnte zeigen, dass der Symptombeginn einer akuten LAE bei OSA-Patienten signifikant häufiger schlafbezogen ist. 206 Patienten mit akuter LAE wurden in die Studie aufgenommen. Das Auftreten der ersten Symptome einer LAE ist bei Patienten mit einem AHI > 15 / h (mäßiger oder schwerer OSA) signifikant häufiger schlafbezogen im Vergleich zu Patienten mit einem AHI ≤ 15 / h. Dieser Unterschied war umso deutlicher, je schwerer die OSA war. Für Patienten mit einem AHI > 15 / h war das relative Risiko einer schlafbezogenen LAE 3,75-fach höher als im Vergleich zu der Kohorte mit einem AHI ≤ 15 / h. Die häufigere nächtliche Manifestation der LAE bei OSA-Patienten in der Studie reflektiert unter Umständen eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes und kann als Hinweis auf einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen gelten. Möglicherweise stellen OSA-Patienten eine Gruppe mit einem erhöhten nächtlichen LAE-Risiko dar. An dieser Patientengruppe sollten möglicherweise präventive Maßnahmen angewendet werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol.* 2013; 4: 294
2. Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep State Switching. *Neuron.* 2010; 68(6): 1023-42
3. Günter H, Landwehr R. Phänomenologie, Funktion und Physiologie des Schlafes. *Psychotherapie im Dialog.* 2009; 10(2): 101-6
4. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, Don Carlos L, Hazen N, Katz ES, Kheirandish-Gozal L, Neubauer DN, O'Donnell AE, Ohayon M, Peever J, Rawding R, Sachdeva RC, Setters B, Vitiello M, Catesby Ware J, Adams Hillard P. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. 2015; 1(1): 40-3
5. Spiegel K, Leproult R. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999; 354(9188): 1435-9
6. Kohansieh M, Makaryus AN. Sleep Deficiency and Deprivation Leading to Cardiovascular Disease. *Int J Hypertens.* 2015; 2015: 1-5
7. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics.* 2012; 9(4): 687-701
8. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, KLAEs A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(1): 144-8
9. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela- Bueno A, Kales A. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001; 163(3): 608-13
10. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin. Springer. Auflage 3. 2011; 1248

11. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(3): 263-76

12. Adamus M, Fritscherova S, Hrabalek L, Gabrhelik T, Zapletalova J, Janout V. Mallampati test as a predictor of laryngoscopic view. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010; 154(4): 339-43

13. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications 2012, Version 2.1. Westchester, IL

14. American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long- term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Journal of Clinical Slepp Medicine*. 2009; 5(3)

15. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med*. 1976; 85(6): 714-9

16. Weiss JW, Liu MD, Huang J. Physiological basis for a causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Exp Physiol*. 2007; 92(1): 21-6

17. Bonanno A, Riccobono L, Bonsignore MR, Lo Bue A, Salvaggio A, Insalaco G, Marrone O. Relaxin in Obstructive Sleep Apnea: Relationship with Blood Pressure and Inflammatory Mediators. *Respiration*. 2016; 91(1): 56-62

18. Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, Sleep Apnea, and Sympathetic Dysregulation. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(9): 476

19. Zeller J, Hetzenecker A, Arzt M. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz: Epiphänomen oder wechselseitige Krankheitsbeeinflussung. *Pneumologie*. 2013; 67(03): 150-6

20. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009; 373(9657): 82-93
21. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998; 98(21): 2269-75
22. Shekerdemian L, Bohn D. Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch Dis Child*. 1999; 80: 475-80
23. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(12): 2147-65
24. Nagashima H, Henmi T, Minami K, Uchida Y, Shiraishi Y, Nunohiro T, Maemura K. Obstructive sleep apnea increases the incidence of morning peak of onset in acute myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013; 2(2): 153-8
25. Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2015; 4(1): 14-8
26. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012; 8(4): 265-72
27. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(8): 910-6
28. Berghaus TM, Faul C, von Scheidt W, Schwaiblmair M. The prevalence of sleep-disordered breathing among survivors of acute pulmonary embolism. *Sleep Breath*. 2016; 20(1): 213-8
29. Kosovoalı D, Uyar M, Elbek O, Bayram N, Ozsaraç I, Yazar E, Filiz A. Obstructive sleep apnea is prevalent in patients with pulmonary embolism. *Clin Invest Med*. 2013; 36(6): 277-81

30. Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M. Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Thromb Haemost*. 2004; 2(10): 1858-60
31. Sforza E, Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach. *Hypoxia*. 2016; 4: 99-108
32. Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, Baguet JP, Lévy P. Obstructive sleep apnea, immunoinflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2009; 31(1): 113-25
33. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(7): 934-9
34. Pravenec M, Kunes J, Zicha J, Kren V, Klir P. Platelet aggregation in spontaneous hypertension: genetic determination and correlation analysis. *J Hypertens*. 1992; 10(12): 1453-6
35. Varani K, Gessi S, Caiazza A, Rastelli G, Portaluppi F, Borea PA. Platelet α_2 -adrenoceptor alterations in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47(2): 167-72
36. Gkaliagkousi E, Passacqua-Laudat G, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment. *Am J Hypertens*. 2010; 23(3): 229-36
37. Blann AD, Nadar S, Lip GYH. Pharmacological Modulation of Platelet Function in Hypertension. *Hypertension*. 2003; 42: 1-7
38. Berghaus TM, Faul C, von Scheidt W, Schwaiblmair M. The prevalence of sleep-disordered breathing among survivors of acute pulmonary embolism. *Sleep Breath*. 2016; 20(1): 213-8
39. Berghaus TM, Faul C, Unterer F, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Sleep-disordered breathing in acute pulmonary embolism: A dangerous comorbidity? *ERS 2012*
40. Ghiasi F, Ahmadpoor A, Amra B. Relationship between obstructive sleep apnea and 30-day mortality among patients with pulmonary embolism. *J Res Med Sci*. 2015; 20(7): 662-7

41. Alonso-Fernández A, de la Peña M, Romero D, Piérola J, Carrera M, Barceló A, Soriano JB, García Suquía A, Fernández-Capitán C, Lorenzo A, García-Río. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(6): 579-87
42. Berghaus TM, Witkowska A, Wagner T, Faul C, Schwaiblmair M, von Scheidt W. Obstructive sleep apnea might trigger acute pulmonary embolism: results from a cohort study. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105(11): 938-43
43. Kezban OS, Ali NA, Umran T, Talha D, Ege GB, Peri A, Leyla YA, Hasan S. Is obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for pulmonary thromboembolism? *Chin Med J (Engl).* 2012; 125(20): 3712-8
44. de Almeida FR, Bittencourt LR, de Almeida CI, Tsuiki S, Lowe AA, Tufik S. Effects of mandibular posture on obstructive sleep apnea severity and the temporomandibular joint in patients fitted with an oral appliance. *Sleep.* 2002; 25(5): 507-13
45. Rose EC. The value of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 5: Doc03
46. Bidarian-Moniri A, Nilsson M, Attia J, Ejnell H. Mattress and pillow for prone positioning for treatment of obstructive sleep apnoea. *Acta Otolaryngol.* 2015; 135(3): 271-6
47. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1991; 68(17): 1723-4
48. Berghaus TM, Faul C, von Scheidt W, Schwaiblmair M. The prevalence of sleep-disordered breathing among survivors of acute pulmonary embolism. *Sleep Breath.* 2016; 20(1): 213-8
49. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993; 103(1): 30-6

50. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1994; 17(4): 372-7
51. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(7): 737-47
52. <https://www.sleepassociation.org/epworth-sleep-scale/>
53. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35(43): 3033-69
54. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010; 170(15): 1383-9
55. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(4): 425-30
56. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a metaanalysis. *Circulation*. 2007; 116(4): 427-33
57. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary

embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011; 124(24): 2716-24

58. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1): I9-16
59. Berghaus TM, Faul C, Unterer F, Thilo C, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Acute pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnoea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Sleep Breath*. 2012; 16(4): 1267-9
60. Toraldo DM, De Benedetto M, Scoditti E, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2016; 20(2): 457-65
61. Rångemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep*. 1995; 18(3): 188-94
62. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath*. 2014; 18(4): 761-6
63. Arisoy A, Ekin S, Sertogullarindan B, Gunbatar H, Sunnetcioglu A, Aksoy N, Sezen H, Asker S, Turan M, Yildiz H. The Relationship Among Oxidative and Anti-Oxidative Parameters and Myeloperoxidase in Subjects With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Care*. 2016; 61(2): 200-4
64. Wozniak A, Drewa G, Chesy G, Rakowski A, Rozwodowska M, Olszewska D. Effect of altitude training on the peroxidation and antioxidant enzymes in sportsmen. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33(7): 1109-13
65. Beall CM, Reichsman AB. Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. *Am J Phys Anthropol*. 1984; 63(3): 301-6

66. Choi JB, Lored JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, Dimsdale JE. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath*. 2006; 10(3): 155-60
67. Dikmenoglu N, Ciftci B, Ileri E, et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2006; 7(3): 255-61
68. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomized controlled trials. *Thorax*. 2004; 59(9): 777-82
69. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, Tofler GH, Grunstein RR. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: a randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax*. 2012; 67(7): 639-44
70. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000; 16(4): 648-52
71. Maruyama K, Morishita E, Sekiya A, Omote M, Kadono T, Asakura H, Hashimoto M, Kobayashi M, Nakatsumi Y, Takada S, Ohtake S. Plasma levels of platelet-derived microparticles in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19(1): 98-104
72. Herring JM, McMichael MA, Smith SA. Microparticles in Health and Disease. *J Vet Intern Med*. 2013; 27(5): 1020-33
73. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest*. 1995; 108(3): 625-30
74. Ault KA, Rinder HM, Mitchell JG, Rinder CS, Lambrew CT, Hillman RS. Correlated measurement of platelet release and aggregation in whole blood. *Cytometry*. 1989; 10(4): 448-55

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Thomas Berghaus, meinem Doktorvater, dass er mir diese Arbeit ermöglicht hat. Ich danke für die ganze Betreuung, für viele nachahmenswerte E-Mails, für die Geduld mit meinen Fehlern und meinen Sprachkenntnissen.

Ich danke Frau Tanja Wagner für die Hilfe mit der Datensammlung und für die Bildbereitstellung.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Mann Mateusz für seine unglaublich hilfreiche Unterstützung und sein Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit, und meinem kleinen Sohn Franciszek für jedes Lächeln, das mir mehr Optimismus gab.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen Eltern, Elżbieta und Antoni, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

Eidesstattliche Versicherung

Witkowska Anna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Der Manifestationszeitpunkt einer akuten Lungenembolie bei Patienten mit und ohne obstruktive Schlafapnoe

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

17.06.2019

Ort, Datum

Anna Witkowska

Unterschrift Doktorandin/Doktorand